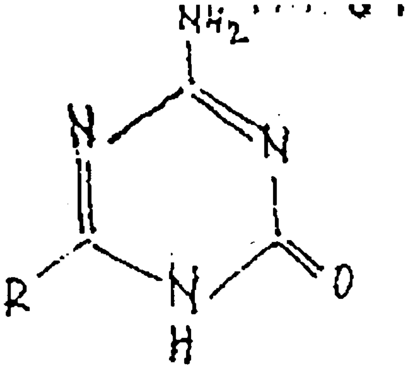
CZECHOSLOVAK SOCIALIST REPUBLIC (19)	**INVENTION DESCRIPTION FOR AUTHOR'S CERTIFICATION**	269 077 (11) (13) BI
	(21) PV 7087-87 E (22) Registered on: 01.10.87	(51) Int. Cl.^{4} C 07 D 251/16
FEDERAL PATENT OFFICE	(40) Published on: 12.09.89 (45) Issued on: 31.08.90	

(75)
Author(s) of invention
PISKALA ALOIS RNDr. CSc.,
CIHAK ALOIS RNDr. CSc.,
KORBOVA LIBUSE doc. MUDr. CSc. PRAGUE

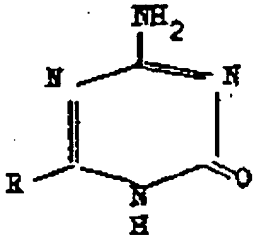
(54) **Preparation method of 5-azacytosines**

(57) The solution falls within the area of production of anti-secretory compounds. The production process based on this solution enables the production of large amounts of the substance, having the general formula I, where R means hydrogen, alkyl C_1 to C_6, or phenyl, in high yields, as well as in a very good quality. The production process based on this solution consists of warming up of amidourea salts with orthoacid esters in the N, N - dialkylamide environment.



Cs 269 077 B1

This invention refers to the preparation method of 5-azacytosines, i.e. 4-amino-1,3,5-triazin-2(1H)-ones, having the general formula I



/I/,

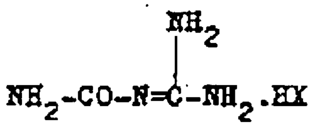
where:
R means hydrogen, alkyl with 1 to 6 carbon atoms, or phenyl.

Some compounds with the general formula I show anti-secretory effects in mammals, and at the same time, they significantly reduce the occurrence and extent of gastric ulcers at doses which are non-toxic to the body. In this manner, unsubstituted 5-azacytosine, at a dose of 30 mg/kg body weight, restricts almost to 100% the development of experimental gastric ulcers [Cihak, Piskala, Korbova, Cizkova, Kucerova: Experimentia 42, 32 (1986)]: Certain 6-aryl-5-azacytosines inhibit the development of experimental gastric ulcers by 41% to 86%. [Hurai, Oochata, Aoyagi, Ueda: Jap. Pat. Explanatory document No. 7 670 780 (1976); Chem. Abstr. 86, 29889 h (1997)]. 5-azacytosine is also a significant intermediate product for the production of cytostatically highly effective 5-azacytosine nucleosides (5-azacytidine, 2´-deoxy-5-azacytidine and 1-β-D-arabino-furanosyl-5-azacytosine).

5-azacytosines may be prepared by partial hydrolysis of 2,4-diamino-1,3,5-triazines, by cyclisation of acylamidinoureas, condensation of cyanoguanidines with acidic anhydrides, as well as oxidation of 2-amino-4-mercapto-1,3,5-triazines, or by reaction of acyl urethane with guanidine (Smolin, Report: s-Triazines and Derivatives, Interacience, New York 1959). In addition, 5-azacytosines can be prepared by ammonolysis of 4-methoxy-1,3,5-triazine-2(1H)-ones [Piskala, Gut: Collect. Czech. Chem. Commun. 28, 1681, 1963], or by cyclocondensation of amidoureas with various derivatives of carboxylic acids [Piskala: Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 3966, (1967)]. The best results have been accomplished with the use of dimethylformamide dimethylacetals, or orthoacid esters. With regard to the high price of dimethylformamide dimethylacetals and poor availability of dialkylacetals of other dialkylamides, the use of orthoacid esters, which are much cheaper and generally available, is more suitable from the production viewpoint. Lower reactivity of orthoacid esters is a certain disadvantage because higher temperatures (around 150°C) are required. Since the free amidinoureas are unstable at these temperatures, byproducts are created, resulting in a reduced overall yield and the quality of products obtained.

By further study of this approach for the preparation of 5-azatytosines we found that the above-mentioned deficiencies may be eliminated by the use of amidourea salts with mineral or carboxylic acids. The reaction of these salts with orthoacid esters takes place surprisingly easily also at lower temperatures, ensuring high yields and good quality of end products. The best course of this reaction was observed when using N,N-dialkylamides as solvents. The reaction was proceeded by warming up to a temperature of 100°C to 120°C (bath temperature) but this reaction was slower also at lower temperatures. For cyclocondensation, orthoacid alkylesters were used with the advantage over orthoacid ethylesters. The advantage of this procedure also consists in the fact that it is not necessary to prepare the free aminourea, and starting salts of amidinoureas are easily available through the hydrolysis of very cheap dicyandiamide.

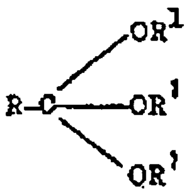
The subject matter of this invention for the preparation of 5-azatytosines, having the general formula I, consists in the fact that the amidinourea salt, having the general formula II



$$NH_2{-}CO{-}N{=}\overset{\overset{\displaystyle NH_2}{|}}{C}{-}NH_2 . HX$$

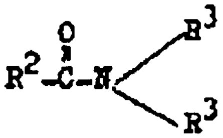
/II/,

where: I is an anion of hydrohaloic acid, or carboxylic acid with 1 to 4 carbon atoms, will be put into a reaction with an orhoacid ester, having the general formula III



/III/,

where:
R has the same meaning as in formula I and R' is alkyl with 1 to 4 carbon atoms, in the N, N – dialkylamide environment, having the general formula IV



/IV/,

where: R^2 is hydrogen, or alkyl with 1 to 4 carbon atoms, and R^3 is alkyl with 1 to 4 carbon atoms.

The commonly available amidourea salts with formic acid, or hydrochloric acid, have been proved as starting substances. The course of reaction was rapid when the bath was warmed up to a temperature of 100°C to 120°C, but at room temperature it was slower. A surplus of orthoacid ethylesters was advantageously used for cyclocondensation. N,N-dimethylformamide or N,N-dimethylacetamide were advantageously used as solvents. The reaction was slower in other solvents.

The invention is clarified in more detail in the following examples, but not limited to them.

Example 1

Preparation of 5-azacytosine

A mixture of 2.94 g of amidinourea formate, 20 ml of ethyl orthoformate, and 30 ml of N,N – dimethylformanide is warmed up for 1 hour to a temperature of 100°C to 120°C (bath temperature). After cooling, the eliminated product is aspirated, washed in methanol, and dried at a temperature of 110°C in a water pump vacuum. The following will be obtained: 1.75 g (79%) of 5-azacytosine; t.t. > 350°C (decomposition); UV: $\lambda_{max}0.1$ N-HCl 248 nm (log ε 3.80).

Example 2

A mixture of 2.75 g of amidinourea hydrochloride, 20 ml of ethyl orthoformate, and 30 ml of N,N – dimethylformanide is warmed up for 1.5 hours to a temperature of 100°C to 120°C (bath temperature). After cooling, the eliminated product is aspirated as described in Example 1. The following will be obtained: 1.62 g (73%) of 5-azacytosine; t.t. > 350°C (decomposition); UV: $\lambda_{max}0.1$ N-HCl 248 nm (log ε 3.80).

Example 3

Preparation of 6-methyl-5-azacytosine

A mixture of 2.94 g of amidinourea formate, 20 ml of ethyl orthoacetate, and 30 ml of N,N – dimethylformanide is warmed up for 30 minutes to a temperature of 100°C to 120°C (bath temperature). After cooling, the eliminated product is aspirated, washed in methanol, and dried at a temperature of 110°C in a water pump vacuum. The following will be obtained: 2.10 g (83%) of 6-methyl-5-azacytosine; t.t. > 350°C (decomposition); UV: $\lambda_{max}0.1$ N-HCl 245 nm (log ε 3.93).

Example 4

Using 2.75 g of amidinourea hydrochloride, and following the procedure specified in Example 3, the following will be obtained: 2.02 g (80%) of 6-methyl-5azacytosine; t.t. > 350°C (decomposition); UV: $\lambda_{max}0.1$ N-HCl 245 nm (log ε 3.93).

Example 5

Following the procedure specified in Example 3, and using N,N-dimethylacetamide (30 ml) instead of N-N-dimethylformamide, the following will be obtained: 2.15 g (85%) of 6-methyl-5azacytosine; t.t. > 350°C (decomposition); UV: $\lambda_{max}0.1$ N-HCl 245 nm (log ε 3.93).

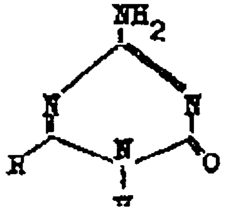
Example 6

Preparation of 6-phenyl-5-azacytosine

A mixture of 2.75 g of amidinourea hydrochloride, 20 ml of ethyl orthobenzoate, and 30 ml of N,N – dimethylformanide is warmed up for 1.5 hours to a temperature of 100°C to 120°C (bath temperature). After cooling, the eliminated product is aspirated, washed in methanol, and dried at a temperature of 110°C in a water pump vacuum. The following will be obtained: 1.95 g (52%) of 6-phenyl-5-azacytosine; t.t. > 332°C to 335°C (decomposition); UV: λ_{max}pH 6.9 248 nm (log ε 4.28).

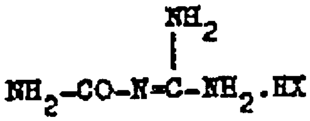
SUBJECT MATTER OF THE INVENTION

1. Preparation method of 5-azacytosines, having the general formula I



/I/,

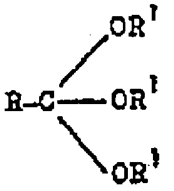
where:
R means hydrogen, alkyl with 1 to 6 carbon atoms, or phenyl, characterised by the fact that the amidourea salt, having the general formula II



$$NH_2{-}CO{-}N{=}\overset{\displaystyle NH_2}{\overset{|}{C}}{-}NH_2 \cdot HX$$

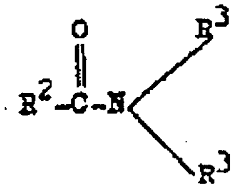
/II/,

where:
X is an anion of hydrohaloic acid, or carboxylic acid with 1 to 4 carbon atoms, will be put into reaction with an orhoacid ester, having the general formula III



/III/,

where:
R has the same meaning as in formula I, and R' is alkyl with 1 to 4 carbon atoms, in the N, N – dialkylamide environment, having the general formula IV



/IV/,

where:
R^2 is hydrogen or alkyl with 1 to 4 carbon atoms, and R^3 is alkyl with 1 to 4 carbon atoms.

2. The method as per point 1, characterised by the fact that formate or amidourea hydrochloride will be used as the starting substances.

3. The method as per point 1, characterised by the fact that orthoacid ethyl esters will be used for cyclocondensation.

4. The method as per point 1, characterised by the fact that the reaction is to take place in the N-N-dimethyl-formamide environment, or in the N,N-dimethylacetamide environment at a bath temperature of 100°C to 120°C.

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU
K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

269 077
(11)
(13) B1
(51) Int. Cl.^{4}
C 07 D 251/16

(21) PV 7087-87 E
(22) Přihlášeno 01 10 87

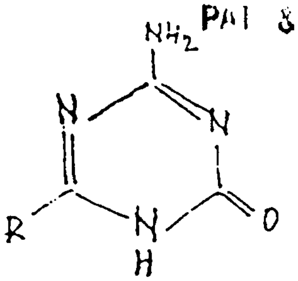
(40) Zveřejněno 12 09 89
(45) Vydáno 31 08 90

(75)
Autor vynálezu
PÍSKALA ALOIS RNDr. CSc.,
ČIHÁK ALOIS RNDr.DrSc.,
KORBOVÁ LIBUŠE doc. MUDr. CSc., PRAHA

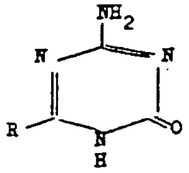
(54) Způsob přípravy 5-azacytosinů

PAT & T.M. OFFICE

(57) Řešení spadá do oblasti výroby antisekretorických sloučenin. Způsob výroby dle řešení umožňuje výrobu velkých množství látky obecného vzorce I, kde R značí vodík, alkyl C_1 až C_6 nebo fenyl, ve vysokých výtěžcích a ve velmi dobré kvalitě. Způsob výroby dle řešení spočívá v zahřívání solí amidinomočovin a estery orthokyselin v prostředí N,N-dialkylamidů.



Vynález se týká způsoby přípravy 5-azacytosinů, tj. 4-amino-1,3,5-triazin-2(1H)-onů obecného vzorce I



/I/,

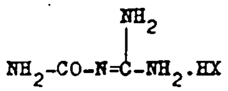
kde R značí vodík, alkyl s 1-6 atomy uhlíku nebo fenyl.

Některé sloučeniny obecného vzorce I vykazují antisekretorické účinky u savců a zároveň výrazně snižují výskyt a rozsah žaludečních vředů v dávkách, které jsou pro organismus netoxické. Tak samotný nesubstituovaný 5-azacytosin při dávce 30 mg/kg hmotnosti zamezuje téměř na 100 % tvorbu experimentálních žaludečních vředů [Čihák, Pískala, Korbová, Čížková, Kučerová: Experientia 42, 32 (1986)]. Některé 6-aryl-5azacytosiny inhibují tvorbu experimentálních žaludečních vředů na 41 až 86 %. [Hurai, Oochata, Aoyagi, Ueda: Jap. pat. vykl. spis č. 7 670 780 (1976); Chem. Abstr. 86, 29889 h (1977)]. 5-Azacytosin je také významným meziproduktem pro výrobu cytostaticky vysoce účinných 5-azacytosinových nukleosidů (5-azacytidin, 2´- deoxy-5-azacytidin a 1-β-D-arabinofuranosyl-5-azacytosin).

5-azacytosiny se dají připravit parciální hydrolýzou 2,4-diamino-1,3,5-triazinů, cyklizací acylamidinomočovin, kondenzací kyanguanidinů s anhydridy kyselin, dále oxidací 2-amino-4-merkapto-1,3,5-triazinů nebo reakcí acylurethanů s guanidinem (Smolin, Rapoport: s-Triazines and Derivatives, Interscience, New York 1959). 5-Azacytosiny se dají dále připravit amonolýzou 4-methoxy-1,3,5-triazin-2(1H)-onů [Pískala, Gut: Collect. Czech. Chem. Commun. 28, 1681, 1963)] nebo cyklokondensacemi amidinomočovin s různými deriváty karboxylových kyselin [Pískala: Collect. Czech. Chem. Commun 32, 3966 (1967)]. Nejlepších výsledků bylo přitom dosaženo při použití dimethylacetalu dimethylformamidu nebo esterů orthokyselin. Vzhledem k vysoké ceně dimethylacetalů dimethylflormamidu a obtížné dostupnosti dialkylacetalů jiných dialkylamidů je z výrobního hlediska výhodnější použití esterů orthokyselin, které jsou podstatně levnější a obecně dobře dostupné. Nevýhodou esterů orthokyselin je jejich nižší reaktivita, což vyžaduje použití vyšších teplot (okolo 150 °C). Jelikož volné amidinomočoviny jsou při uvedených teplotách nestálé, dochází ke vzniku vedlejších produktů, což snižuje celkový výtěžek i kvalitu získávaných produktů.

Dalším studiem tohoto přístupu k přípravě 5-azacytosinů bylo zjištěno, že uvedené nedostatky se dají odstranit použitím solí amidinomočovin s minerálními nebo karboxylovými kyselinami. Reakce těchto solí s estery orthokyselin probíhá překvapivě snadno již při nižších teplotách, ve vysokých výtěžcích a získané produkty mají velmi dobrou kvalitu. Nejlepší průběh měla reakce při použití N,N-dialkylamidů jako rozpouštědel. Reakce byla prováděna zahříváním na 100 až 120 °C (teplota lázně), avšak probíhá pomaleji i při nižších teplotách. K cyklokondenzacím bylo užíváno alkylesterů orthokyselin, s výhodou ethylesterů orthokyselin. Výhodou předloženého postupu dále je, že zde odpadá příprava volné amidinomočoviny a výchozí soli amidinomočovin jsou snadno dostupné hydrolýzou velmi levného dikyandiamidu.

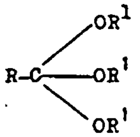
Podstata vynálezu způsobu přípravy 5-azacytosinů obecného vzorce I spočívá v tom, že se sůl amidinomočoviny obecného vzorce II



$$NH_2\text{-}CO\text{-}N{=}\overset{\overset{NH_2}{|}}{C}\text{-}NH_2.HX$$

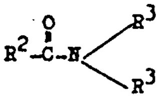
/II/,

kde X je anion kyseliny halogenvodíkové nebo karboxylové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, uvede do reakce s esterem orthokyseliny obecného vzorce III



/III/,

kde R značí totéž jako ve vzorci I a R^1 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v prostředí N,N-dialkylamidu obecného vzorce IV



/IV/,

kde R^2 je vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R^3 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

Jako výchozí látky se osvědčily dobře dostupné soli amidinomočoviny s kyselinou mravenčí nebo chlorovodíkovou. Reakce měla rychlý průběh při zahřívání lázně na teplotu 100 až 120 °C, pomalu však probíhala již při teplotě místnosti. K cyklokondenzaci bylo s výhodou používáno nadbytku ethylesterů orthokyselin. Jako rozpouštědla byl užíván s výhodou N,N-dimethylformamid nebo N,N-dimethylacetamid. V jiných rozpouštědlech probíhala reakce pomalu.

Dále je vynález blíže objasněn v příkladech provedení, aniž se na ně omezuje.

Příklad 1

Příprava 5-azacytosinu

Směs 2,94 g mravenčanu amidinomočoviny, 20 ml orthomravenčanu ethylnatého a 30 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá 1 h na 100 až 120 °C (teplota lázně). Po ochlazení se vyloučený produkt odsaje, promyje methanolem a vysuší při 110 °C ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 1,75 g (79 %) 5-azacytosinu; t. t. > 350 °C (rozklad); UV: λ_{max} 0,1N-HCl 248 nm (log ε 3,80).

Příklad 2

Směs 2,75 hydrochloridu amidinomočoviny, 20 ml orthomravenčanu ethylnatého a 30 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá 1,5 h na 100 až 120 °C (teplota lázně). Po ochlazení se vyloučený produkt odsaje a zpracuje jako v příkladu 1. Získá se 1,62 g (73 %) 5-azacytosinu, t. t. > 350 °C (rozklad); UV: λ_{max} 0,1 N-HCl 248 nm (log ε 3,80).

Příklad 3

Příprava 6-methyl-5-azacytosinu

Směs 2,94 mravenčanu amidinomočoviny, 20 ml orthooctanu ethylnatého a 30 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá 30 min. na 100 až 120 °C (teplota lázně). Po ochlazení se vyloučený produkt odsaje, promyje methanolem a vysuší při 110 °C ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 2,10 g (83 %) 6-methyl-5-azacytosinu; t. t. > 350 °C (rozklad); UV: λ_{max} 0,1 N-HCl 245 nm (log ε 3,93).

Příklad 4

S použitím 2,75 g hydrochloridu amidinomočoviny se postupem podle příkladu 3 získá 2,02 g (80 %) 6-methyl-5-azacytosinu t. t. > 350 °C (rozklad); UV: λ_{max} 0,1 N-HCl 245 nm (log ε 3,93).

Příklad 5

Postupem podle příkladu 3 se za použití N,N-dimethylacetamidu (30 ml) místo N,N-dimethylformamidu získá 2,15 g (85 %) 6-methyl-5-azacytosinu; t. t. > 350 °C (rozklad); UV: λ_{max} 0,1 N-HCl 245 nm (log ε 3,93).

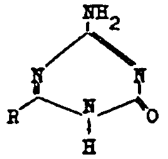
Příklad 6

Příprava 6-fenyl-5-azacytosinu

Směs 2,75 hydrochloridu amidinomočoviny, 20 ml orthobenzoanu ethylnatého a 30 ml N,N-dimethylformamidu se zahřívá 1,5 h na 100 až 120 °C (teplota lázně). Po ochlazení se vyloučený produkt odsaje, promyje methanolem a vysuší při 110 °C ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 1,95 g (52 %) 6-fenyl-5-azacytosinu; t. t. 332 až 335 °C (rozklad); UV: $\lambda_{max}^{pH6,9}$ 248 nm (log ε 4,28).

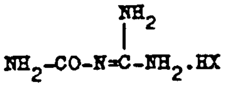
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 5-azacytosinů obecného vzorce I



/I/,

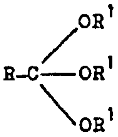
kde R značí vodík, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenyl, vyznačující se tím, že se sůl amidinomočoviny obecného vzorce II



$$NH_2\text{-}CO\text{-}N{=}\overset{\displaystyle NH_2}{\overset{|}{C}}\text{-}NH_2.HX$$

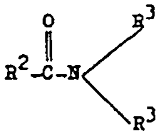
/II/,

kde X je anion kyseliny halogenvodíkové nebo karboxylové kyseliny s 1 až 4 atomy uhlíku, uvede do reakce s esterem orthokyseliny obecného vzorce III



/III/,

kde R značí totéž jako ve vzorci I a R^1 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v prostředí N,N-dialkylamidu obecného vzorce IV



/IV/,

kde R^2 je vodík nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R^3 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek použije mravenčanu nebo hydrochloridu amidinomočoviny.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k cyklokondensaci použije ethylesterů orthokyselin.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v prostředí N,N-dimethylformamidu nebo N,N-dimethylacetamidu při teplotě lázně 100 až 120 °C.